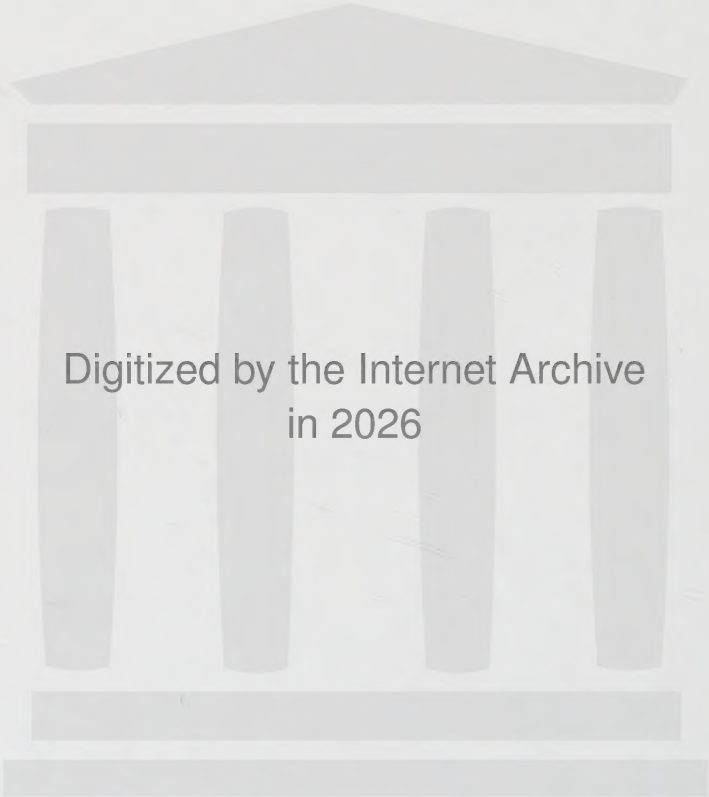
Aus der Medizinischen Klinik E der Universität Düsseldorf
Direktor Professor Doktor Zimmermann

Der Effekt von Calcitonin auf die stimulierte Glucagonsekretion bei Normalpersonen

Dissertation
zur Erlangung des Grades eines Doktors der Medizin
Der Medizinischen Fakultät der Universität Düsseldorf

vorgelegt von
Gabriele Reinartz
1983


Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41543926_0090

Aus der Medizinischen Klinik E der Universität Düsseldorf
Direktor Professor Doktor Zimmermann

Der Effekt von Calcitonin auf die stimulierte Glucagonsekretion bei Normalpersonen

Dissertation
zur Erlangung des Grades eines Doktors der Medizin
Der Medizinischen Fakultät der Universität Düsseldorf

vorgelegt von
Gabriele Reinartz
1983

Gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Universität Düsseldorf

Der Dekan
der Medizinischen Fakultät
der Universität Düsseldorf

gez.: Prof. Dr. med. Brüster

Referent
gez.: Prof. Dr. med. Berger

Korreferent
gez.: Prof. Dr. Dr. med. Keck

I N H A L T S V E R Z E I C H N I S

		Seite
I.	EINLEITUNG	
	1. Glucagonphysiologie	01 - 02
	2. Calcitoninsphysiologie	02 - 03
	3. Calcitonin, Calcium und endokrine Pankreasfunktion	03 - 04
II.	METHODIK	
	1. Versuchspersonen und Testbedingungen	05
	2. Bestimmungsmethoden	
	a) Glucagon	05 - 06
	b) Insulin	06
	c) Blutzucker	06
	d) Cortisol	06
	e) STH	06
	3. Testablauf	
	a) Arginintest	07
	b) Arginin-Calcitonin-Test	07
	c) Insulintoleranztest	07
	d) Insulintoleranz-Calcitonin-Test	07
	4. Statistische Methoden	07
III.	ERGEBNISSE	
	1. Arginintest	08
	2. Arginin-Calcitonin-Test	08 - 09
	Abbildung 1; Glucagon- u. Glucosespiegel	10
	Abbildung 2; Glucagonfreisetzung	11
	Abbildung 3; maximaler Glucagonspiegel	12
	3. Insulintoleranztest	13
	4. Insulintoleranz-Calcitonin-Test	13
	Abbildung 4; Glucagon- u. Glucosespiegel	14
	Abbildung 5; Cortisolspiegel	15
	Abbildung 6; STH-Spiegel	16
	Abbildung 7; Glucagonfreisetzung	17
	Abbildung 8; maximaler Glucagonspiegel	18
IV.	DISKUSSION	19 - 22
V.	ZUSAMMENFASSUNG	23
VI.	LITERATURVERZEICHNIS	24 - 31
VII.	ANHANG	
	Tabellen	32 - 35

I. Einleitung

1. Glucagonphysiologie

Glucagon und Insulin spielen eine wesentliche Rolle in der Regulation der Nährstoffbilanz, insbesondere der Glukosehomöostase.

Wichtigste Aufgabe des Glucagons ist die Stimulation von Glykogenolyse und der Gluconeogenese (1), Vorgänge, die für die Aufrechterhaltung ausreichender Glucosespiegel für das Zentralnervensystem fundamentale Bedeutung haben. Außerdem stellt es durch Lipolyse und Ketogenese freie Fettsäuren und Ketonkörper als Verbrennungssubstrate zur Verfügung.

Einfluß auf die Glucagonsekretion im Sinne einer Stimulation haben alle Bedingungen, die mit einer Erhöhung des aktuellen Glukosebedarfs einhergehen, wie Hypoglykämie (2), Fasten (3), körperliche Arbeit (4), Stress (5), Infektionen (6), aber auch eine ketoacidotische Stoffwechsellage beim Diabetiker (7). Daneben ist auch das autonome Nervensystem an der Freisetzung von Glucagon beteiligt. Acetylcholin stimuliert die Glucagonsekretion in vitro (8), Katecholamine in vitro (9) und in vivo (10). Hormone des Magen-Darm-Traktes wie Gastrin, GIP, CCK haben ebenfalls einen Einfluß auf die Regulation des Glucagonspiegels. Sie üben einen stimulierenden Effekt auf die Glucagonsekretion aus (12), wenn keine Hyperglykämie vorliegt.

Andere Faktoren, wie Hyperglykämie (1) oder Somatostatin (11), ein Hormon, das unter anderem im Pankreas selbst gebildet wird, zeichnen sich durch eine hemmende Wirkung aus. Die erwähnten Mechanismen geben nur einen kleinen Einblick in die Regulation der Glucagonsekretion, der insgesamt gesehen ein komplexes, durch endogene und exogene Faktoren bestimmtes Regelsystem zugrunde liegt, deren Ziel es ist, den Körperzellen ein dem Energiebedarf angepaßtes Substratangebot bereitzustellen.

Die eigentliche Glucagonwirkung am Erfolgsorgan, Leber- und Fettzellen, wird wie für viele Hormone und Transmittersubstanzen über ein Aktivierung der membranständigen Adenylcyclase mit nachfolgender cyclo-AMP-Bildung aus ATP vermittelt.
Jarrousse und Rosselin wiesen am Pankreas neugeborener Ratten nach, daß auch die Glucagonsekretion selbst durch cyclo-AMP stimuliert wird (13).
Wollheim und Mitarbeiter kombinierten cyclo-AMP mit verschiedenen Calciumkonzentrationen.Dabei zeigte sich, daß der Effekt des cyclo-AMP abhängig ist von der aktuellen Calciumkonzentration (14).

2. Calcitoninphysiologie

Calcitonin wird in den C-Zellen der Schilddrüse gebildet. Es ist zusammen mit Parathormon an der Calciumhomöostase des Organismus beteiligt.
Es hemmt den osteolytischen Knochenabbau (15). Dabei wird nicht nur die spontane, durch Parathormon induzierte Skelettresorption gehemmt, sondern auch die durch Vitamin D angeregte.
Die verminderte Freisetzung von Calcium aus dem Knochen geht mit einem Phosphatabfall einher. Am Knochen ließen sich Rezeptoren für Calcitonin nachweisen (16). Außerdem kommt es unter Calcitonin zu einer vermehrten renalen Calciumausscheidung (17), wobei spezifische Rezeptoren für Calcitonin an der Niere nachgewiesen wurden (16). Am Darm scheint Calcitonin zu einer verminderten Calciumresorption zu führen.
Am Magen kommt es zu einer Hemmung der Magensekretion (18) und der Gastrinfreisetzung (19),
Am isolierten perfundierten Rattenmagen ließ sich demonstrieren, daß Calcitonin zu einem Anstieg der gastralen Somatostatinfreisetzung führt (20). Es wird vermutet, daß durch diese Mechanismen der Organisumus vor einer nutritiven Hypercalcämie geschützt wird.

Auch das exokrine Pankreas reagiert mit einer Hemmung seiner Enzymsekretion (21). Dabei zeigte sich, daß Calcitonin die durch Cholecystokinin-Pankreozymin oder Hypercalcämie stimulierte Sekretion hemmt, jedoch nicht die durch vagale Stimulation hervorgerufene (22).

Neben dem exokrinen Pankreas reagiert auch das endokrine Pankreas auf Calcitonininfusion mit einem Rückgang sowohl der Insulinfreisetzung (23) als auch der Glucagonfreisetzung (24).

So fand sich bei insulinabhängigen Typ I-Diabetikern unter hypercalcämischen Bedingungen mit endogener Calcitoninstimulation durch Calciuminfusion und exogener Calcitoningabe bei normalen Calciumspiegeln eine signifikante Senkung des bei diesen Patienten erhöhten Glucagonspiegels. Auch bei Normalpersonen mit einem normalen basalen Glucagonspiegel ließ sich eine Hemmung der Glucagonfreisetzung durch Calcitonin, nicht aber durch Calciuminfusion beobachten (24).

Ziel der hier dargestellten Untersuchungen war es daher, den Effekt von Calcitonin auf die stimulierte Glucagonsekretion bei Normalpersonen zu untersuchen. Die Stimulation wurde durch Arginin bzw. Insulin erreicht.

3. Calcitonin, Calcium und endokrine Pankreasfunktion

Die Integration von Calcitonin in den Verdauungsprozeß mit Hemmung der endokrinen und exokrinen Magen- und Pankreassekretion ist funktionell keineswegs geklärt, führt aber möglicherweise durch Verzögerung der Verdauung zur langsameren Calciumakkumulation von nutritivem Calcium und Konservierung des Calciums im Organismus.

Die Beteiligung des Calciums beim Sekretionsmechanismus der pankreatischen Inselzellen wird seit langem vermutet und wurde erhärtet durch die glukoseabhängige Calciumakkumulation ($^{40}Ca^{2+}$) in den pankreatischen Inseln (25).

Da Calcitonin ohne Änderung des Serumcalciums zu einer Veränderung der intrazellulären Calciumverteilung mit einer Erhöhung des mitochondralen Calciums führt (26, 27), kann eine Beeinflussung bzw. Hemmung der Hormonsekretion durch Calcitonin infolge Reduktion des cytosolischen Calciums innerhalb der Inselzellen hypothetisch vermutet werden.

II, Methodik

1. Versuchspersonen und Testbedingungen

Untersucht wurden insgesamt zwölf freiwillige, gesunde und normalgewichtige Probanden im Alter von 22 bis 30 Jahren. Davon nahmen sechs am Arginin- bzw. Arginin-Calcitonin-Test und sechs am Insulintoleranz- bzw. Insulintoleranz- Calcitonin-Test teil.

Alle Tests begannen morgens, nachdem die Probanden am Vorabend, spätestens um 22 Uhr, ihre letzte Mahlzeit eingenommen hatten.

Die Reihenfolge der Tests war ebenso wie die Zuordnung der Personen zum jeweiligen Test randomisiert. Allen Versuchspersonen wurde für die gesamte Versuchsdauer eine Braunüle intravenös gelegt, durch die die entsprechende Substanz intravenös verabreicht und aus der zum gegebenen Zeitpunkt das Blut abgenommen wurde.

Die Probanden befanden sich während der gesamten Versuchsdauer in einem separaten Raum auf einer Liege. Zum Offenhalten der Braunüle wurde physiologische Kochsalzlösung verwandt, maximal 250 ml.

Alle Blutproben wurden zunächst im Kühlschrank in einem Behälter mit Eiswasser aufbewahrt und unmittelbar nach Versuchsende zentrifugiert und dann bis zur endgültigen Verarbeitung bei -20 ° Celsius gelagert.

Die Blutzuckerwerte wurden jeweils sofort nach der Blutentnahme gemessen.

2. Bestimmungsmethoden

a) Glucagon

Zur Glucagonbestimmung wurde Vollblut in gekühlte Kunststoffröhrchen gegeben, die 1.000 U Trasylol° und 1,2 mg EDTA/ml Blut enthielten.

Nach Abzentrifugieren bei 4° Celsius wurden die Proben bis zur radioimmunologischen Bestimmung tiefgefroren. Der Antikörper 30 K (Dr. Unger, Dallas, Texas) Pool 4, Lot 3, 1978, wurde in einer Endverdünnung von 1:125000 verwandt und nach viertägiger Inkubation bei 4° Celsius die Charol-Detran-Trennung durchgeführt. Die Nachweisgrenze des Radioimmunoassays für Glucagon war 20 pg/ml in einem 97,5 %-Konfidenzintervall. Der Interassaykoeffizient war 20 % bei einer Konzentration von 40 pg/ml und 12,5 % bei 115 pg/ml (28).

b) Insulin

Insulin wurde im Serum mit einem käuflichen Kitsystem (Phadebas°, Pharmacia-Diagnostika, AB Upsala, Schweden) mittels der Solid-Phase-Doppelantikörpermethode bestimmt. Die Sensitivität des Assays liegt bei 3 µU/ml, der Interassaykoeffizient beträgt bei allen Konzentrationen 10 % (29).

c) Blutzucker

Der Blutzucker wurde enzymatisch nach der Glukoseoxidasemethode mit einem Beckmann-Glucoseanalyser (Beckmann-Instruments Inc., Fullerton, California) bestimmt (Normbereich: 70 - 100 mg/100 ml)(30).

d) Cortisol

Cortisol wurde radioimmunologisch mittels einer kompetitiven Proteinbindungsmethode bestimmt (31).

e) STH

STH wurde ebenfalls radioimmunologisch mit einer Doppelantikörpermethode bestimmt (32).

3. Testablauf

a) Arginintest

0,5 g Arginin pro kg Körpergewicht wurden, gelöst in 500 ml physiologischer Kochsalzlösung, gegeben und innerhalb von 30 Minuten mit Hilfe einer Infusionspumpe (Firma Braun-Melsungen) infundiert vom Zeitpunkt 0 bis 30 Minuten. Blutentnahmen erfolgten zum Zeitpunkt: 0, 15, 30, 60, 90, 120, 150 Minuten.

b) Arginin-Calcitonin-Test

Arginin wurde wie im vorhergehenden Versuch über 30 Minuten infundiert. Das Salm-Calcitonin (Woelm Pharma GmbH & Co.) wurde in einer Dosierung von 4,5 IE pro kg Körpergewicht zugeführt (Zeitpunkt -30 bis 90 Minuten), gelöst in 30 ml physiologischer Kochsalzlösung mittels eines Perfusors (Firma Braun-Melsungen). Blutentnahmen erfolgten zu den Zeiten: -30, 0, 30, 45, 60, 90, 120, 150 Minuten.

c) Insulintoleranztest

Wir verabreichten 0,1 IE Altinsulin i.v. (Actrapid° Novo Industrie GmbH Pharmazeutika Mainz) pro kg Körpergewicht zum Zeitpunkt 0 als Bolus. Blutentnahmen erfolgten zu den Zeiten: - 30, 0, 20, 30, 45, 60, 90, 120 Minuten.

d) Insulinintoleranz-Calcitonin-Test

Insulin erhielten die Probanden in gleicher Dosierung wie im Insulintoleranztest, wiederum zum Zeitpunkt 0, zusätzlich Calcitonin 4,5 Einheiten pro kg Körpergewicht vom Zeitpunkt -30 bis 90 Minuten. Blutentnahmen erfolgten zu den Zeiten: -30, 0, 20, 30, 45, 60, 90, 120, 180, 240, 300 Minuten.

4. Statistische Methoden

Die Signifikanzen errechneten wir mit Hilfe des t-Testas für gepaarte Stichproben. Die Daten sind als Mittelwerte $\pm$ SEM angegeben.

III. Ergebnisse

1. Arginintest

Während der Argininfusion stieg der basale Glucagonspiegel von 113 ± 24 pg/ml auf 318 ± 68 pg/ml nach 30 Minuten an, um anschließend wieder auf die Höhe des Basalwertes abzufallen.

Der maximale prozentuale Anstieg des Glucagons nach 30 Minuten betrug 297 ± 45 %, wenn man den Basalwert gleich 100 % setzt.

Die Glucagonfreisetzung, ein errechneter Wert, der die Fläche unterhalb der Glucagon-Zeit-Kurve zwischen 0 und 90 Minuten beschreibt, betrug 159 ± 45 pg/ml·h.

Der Glucosespiegel zeigt einen leichten Abfall, das Minimum wurde nach 60 Minuten erreicht.

Insulin stieg von basal 3,3 µU/ml auf 21,6 ± 3,2 µU/ml nach 30 Minuten an. (Tabelle 1, Abbildung 1, 2)

2. Arginin-Calcitonin-Test

Bei gleichzeitiger Gabe von Calcitonin zusammen mit Arginin war der Anstieg des Glucagons deutlich gehemmt, von 116 ± 30 pg/ml auf 223 ± 25 pg/ml nach 30 Minuten ($p < 0,05$). Der prozentuale Anstieg betrug 125 ± 41 %, was 62 -+15 % des vergleichbaren Wertes im Arginintest entspricht ($p < 0,025$). Die Glucagonfreisetzung betrug 71 ± 11 pg/ml h, was einer Hemmung von 44 ± 10 % in Relation zum vergleichbaren Wert im Arginintest entspricht ($p < 0,05$).

Der Glucosespiegel zeigt einen leichten Anstieg von 3,9 ± 0,2 mmol/l zum Zeitpunkt -30 Minuten auf 5,0 ± 0,3 mmol/l zum Zeitpunkt 30 Minuten.

Der Insulinanstieg war im Vergleich zum Arginintest deutlich, aber nicht signifikant niedriger, von basal 4,9 ± 2,7 µU/ml zum Zeitpunkt -30 Minuten auf 16,5 ± 3,3 µU zum Zeitpunkt 30 Minuten ($p < 0,1$).

Da der Insulinanstieg in beiden Tests wesentlich unterhalb der in früheren Arbeiten gefundenen Werte lag, muß vermutet werden, daß durch langmonatiges Einfrieren der Proben ein Teil der Immunreaktivität verloren gegangen ist.

In der Literatur sind signifikant niedrigere Insulinspiegel bei Argininstimulation zusammen mit Calcitonin beschrieben worden (38).

(Tabelle 2, Abbildung 1, 2, 3)

Abbildung 1

Dargestellt sind die Glucagon- und Glucosespiegel zum jeweiligen Abnahmezeitpunkt.

_____ Argininfusion

---------- Arginin- und Calcitonininfusion

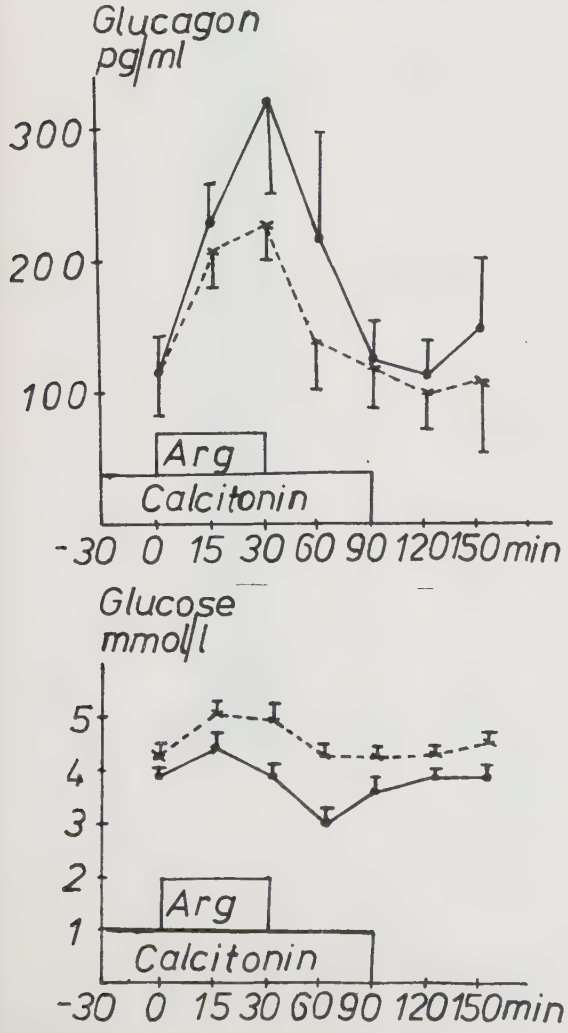


Abbildung 2

Dargestellt ist die Glucagonfreisetzung unter Argininfusion und Arginin-Calcitonininfusion. Angegeben ist die Fläche unter der Glucagon-Zeit-Kurve 0-90 Minuten in (pg/ml·h.).

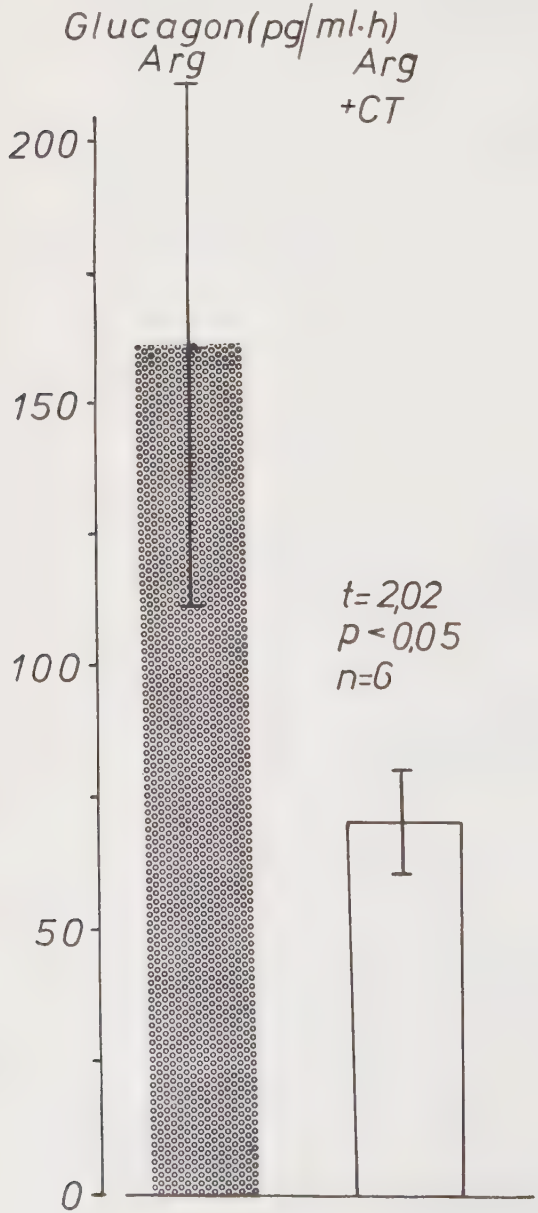
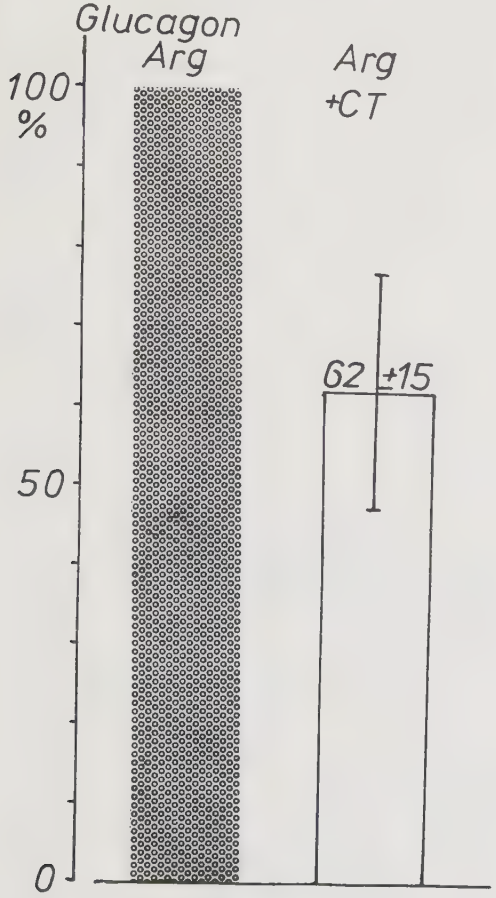


Abbildung 3

Dargestellt ist der prozentuale maximale Glucagonspiegel zum Zeitpunkt 30 Minuten. Hierbei wurde der Wert des Arginintests gleich 100 % gesetzt.



3. Insulintoleranztest

Der Glucagonspiegel stieg von basal 76 ± 9 pg/ml auf 138 ± 20 pg/ml nach 45 Minuten an.
Der prozentuale Anstieg betrug 73 ± 13 %, die Glucagonfreisetzung, errechnet als Fläche unter der Glucagon-Zeit-Kurve zwischen 0 und 120 Minuten, 40 ± 5 pg/ml•h.
Der Blutzuckerspiegel fiel erwartungsgemäß ab, von 4,1 ± 0,1 mmol/l zum Zeitpunkt 0 auf 1,5 ± 0,2 mmol/l zum Zeitpunkt 30 Minuten und lag am Ende der Versuchsdauer mit 3,8 ± 0,2 mmol/l wieder im Normbereich.
Als weitere Parameter wurden der STH- und der Cortisolspiegel gemessen. STH stieg von basal 6,5 ± 3,8 ng/ml auf maximal 22,2 ± 3,1 ng/ml nach 60 Minuten, Cortisol von 11,7 ± 1,8 µg/dl auf maximal 16,4 ± 1,6 µg/dl nach 60 Minuten.
(Tabelle 3, Abbildung 4, 5, 6, 7)

4. Insulintoleranz-Calcitonin-Test

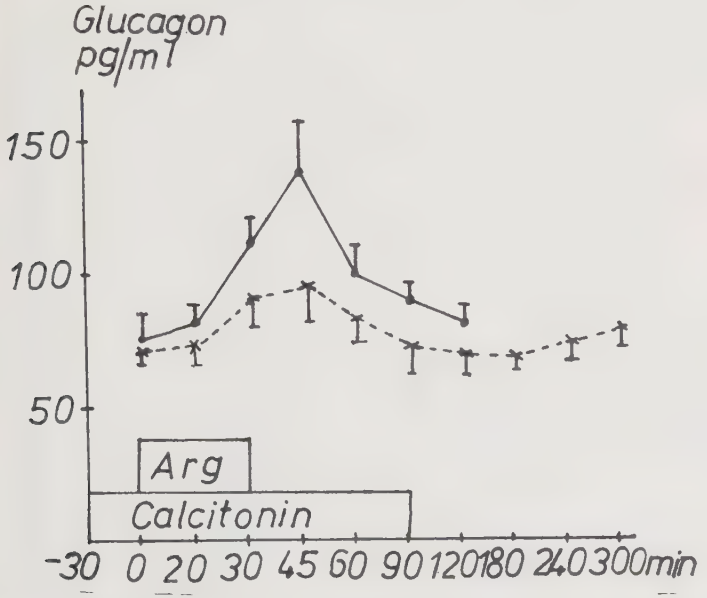
Analog zum Arginin-Calcitonin-Test war auch hier der durch die Hypoglykämie stimulierte Glucagonanstieg in Anwesenheit des Calcitonins deutlich geringer, von basal 73 ± 4 pg/ml auf 96 ± 13 pg/ml nach 45 Minuten ($p < 0,05$).
Der prozentuale Anstieg lag bei 31 ± 16 % und betrug damit nur 35 ± 15 % des vergleichbaren Wertes im Insulintoleranztest ($p < 0,005$).
Die Freisetzung war mit 19 ± 10 pg/ml·h um 59 ± 21 % im Vergleich zum entsprechenden Wert im Insulintoleranztest gehemmt ($p < 0,025$).
Das Ausmaß der Hypoglykämie in diesem Versuch war identisch mit den Ergebnissen des Kontrollversuchs.
STH zeigte in Gegenwart des Calcitonins einen signifikant geringeren Anstieg von basal 3,3 ± 1,1 ng/ml auf 12,4 ± 2,9 ng/ml nach 60 Minuten ($p < 0,0025$), wohingegen der Cortisolspiegel zum Zeitpunkt 60 Minuten mit 21,2 ± 1,5 µg/dl signifikant höher lag als im Insulintoleranztest zum gleichen Zeitpunkt ($p < 0,005$).
(Tabelle 4, Abbildung 4, 5, 6, 7, 8)

Abbildung 4

Dargestellt sind die Glucagon- und Glucosespiegel zum jeweiligen Abnahmezeitpunkt.

_____ Insulintoleranztest

---------- Insulintoleranz-Cacitonin-Test



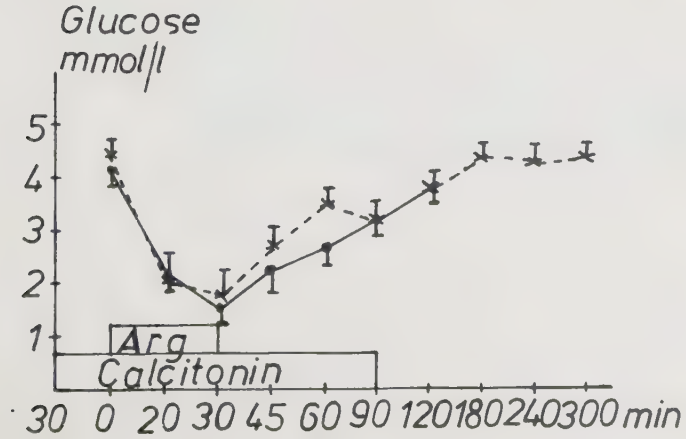


Abbildung 5

Dargestellt sind die Cortisolspiegel zum jeweiligen Abnahmezeitpunkt.

_____ Insulintoleranztest.

--------- Insulintoleranz-Calcitonin-Test.

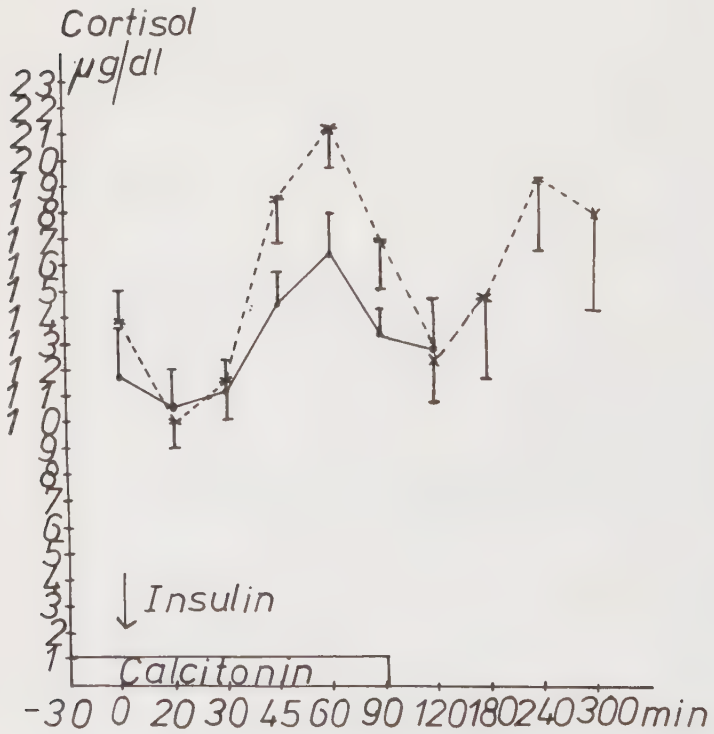


Abbildung 6

Dargestellt sind die STH-Spiegel zum jeweiligen Abnahmezeitpunkt.

_____ Insulintoleranztest.

--------- Insulintoleranz-Calcitonin-Test.

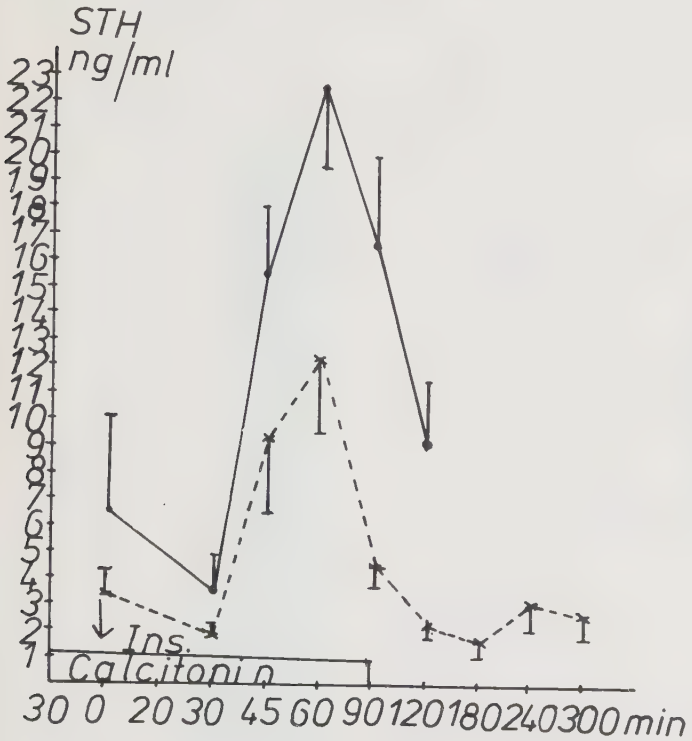


Abbildung 7

Dargestellt ist die Glucagonfreisetzung - die Fläche unter der Glucagon-Zeit-Kurve von 0-120 Minuten in (pg/ml • h) im Insulintoleranztest und im Insulintoleranz-Cacitoninin-Test.

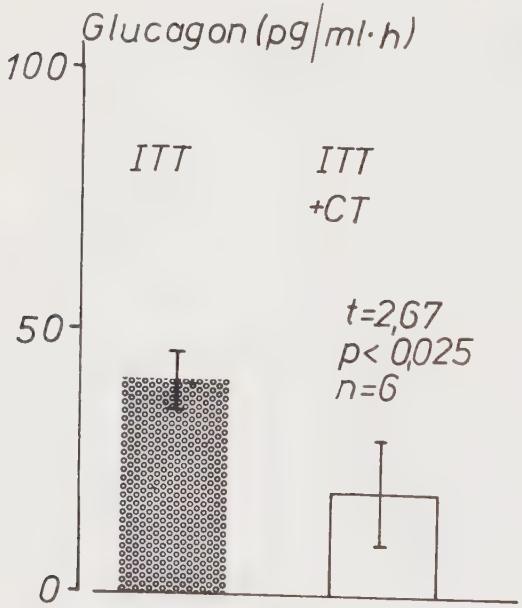
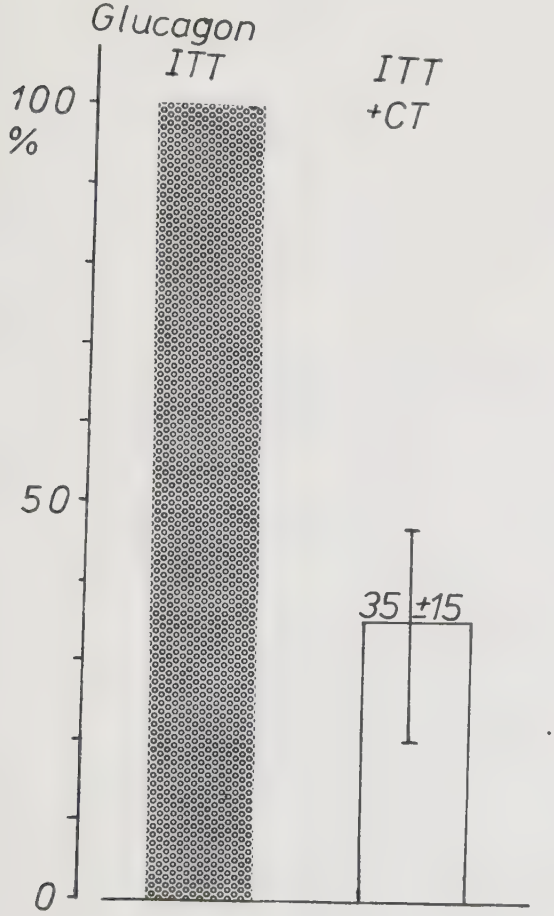


Abbildung 8

Dargestellt ist der prozentuale maximale Glucagonspiegel zum Zeitpunkt 45 Minuten. Hierbei wurde der Wert des Insulintoleranztests gleich 100 % gesetzt.



IV. Diskussion

Die Funktionen, die Calcitonin im Organismus erfüllt, sind im Detail noch keineswegs geklärt. Auf einige der möglichen Funktionen wurde bereits in der Einleitung eingegangen. Rasmussen entwickelte ein Modell, wonach Calcitonin den Calciumefflux aus der Zelle und die intrazelluläre Calciumumverteilung beeinflußt (27). Dies führt netto zu einer Senkung des cytosolischen Calciumgehalts und einer Akkumulation von Calcium in den Mitochondrien.

Am Knochen ließ sich nachweisen, daß ein durch Parathormon hervorgerufener erhöhter cyclo-AMP-Spiegel durch Calcitonin nicht beeinflußt wird, wohl aber die calciummobilisierende Wirkung des Parathormons aufgehoben wird (33).

Dieses Ergebnis legt den Gedanken nahe, daß Calcitonin auch unabhängig vom cyclo-AMP-System wirken kann und möglicherweise einen eigenen zellständigen Rezeptor hat.

Rasmussen konnte zeigen, daß in einem calciumfreien Medium der durch Parathormon erhöhte cyclo-AMP-Spiegel niedriger ist als in einem calciumhaltigen Medium, eine Zellanwort aber ausbleibt (27). Calcium ist ebenso wie cyclo-AMP für eine spezifische Zellantwort notwendig, scheint aber die intrazelluläre cyclo-AMP-Bildung bei hohen Calciumkonzentrationen durch einen wie auch immer gearteten Mechanismus zu hemmen.

Eine Umverteilung des intrazellulären Calciums mit einem Unterschreiten der notwendigen cytosolischen Calciumkonzentration durch Calcitonin mit dem Resultat einer Hemmung der Sekretion bestimmter Hormone wäre nach den obigen Befunden denkbar.

Die Glucagonsekretion ist ihrerseits abhängig von der perse-Anwesenheit von Calcium und einem intakten extra- und intrazellulären Calciumtransport.

Versuche von Wollheim und Mitarbeitern am isolierten perfundierten Rattenpankreas belegen die zentrale Rolle des cyclo-AMP in der Freisetzung des Glucagons (14). Sie konnten zeigen, daß eine Erhöhung des cyclo-AMP-Spiegels verbunden ist mit

einer erhöhten Freisetzung von Glucagon, diese aber wiederum unterschiedlich ist in Abhängigkeit von der aktuellen Calciumkonzentration im Perfusionsmedium. Zusatz von 1 mμ Calcium führt zu einer Stimulation, Zusatz von 2,5 mμ zu einer Hemmung der Glucagonsekretion. Während ein Anstieg des intrazellulären Calciums für die cyclo-AMP-Wirkung auf die Glucagonsekretion erforderlich zu sein scheint, konnte eine sehr hohe intrazelluläre Calciumkonzentration Schlüsselenzyme des Sekretionsprozesses hemmen.

Eine mögliche intrazelluläre Calcitoninwirkung wäre die verminderte Bindung des Calciums an das intrazelluläre calicumbindende Protein Calmodulin. Steigende Calciumkonzentrationen von 0 bis 1 mM im Medium führen zu einer vermehrten Calmodulinbindung. In pankreatischen isolierten Inselzellen führte Calcium zu einer Aktivierung der zellständigen Adenylcyclase durch endogenes Calmodulin, welches wahrscheinlich zur cyclo-AMP-Freisetzung insulinstimulierender Agentien beiträgt (34, 35).

Andererseits läßt sich die glucosestimulierte Insulinsekretion durch Trifluoperazin hemmen, eine Substanz, die die Calcium-Calmodulinfunktion hemmt durch Verminderung des Calciumuptake in die Zelle und der Calciummobilisation aus den Mitochondrien (36).

Diese Effekte führen netto zu einer für die Hormonstimulation zu niedrigen Calciumkonzentration im Cytosol, Effekte, die auch durch Calcitonin bewirkt werden können.

Für eine mögliche direkte Hemmwirkung des Calcitonins auf die glucagonsezernierende α-Zelle sprechen Befunde, wonach der basal normale Glucagonspiegel bei Normalpersonen durch in pharmakologischer Dosierung intravenös zugeführtes Calcitonin, nicht aber durch erhöhtes Serumcalcium allein mit einer geringen endogenen Calcitoninstimulation, gesenkt wird (24).

Der Effekt von erhöhtem Calcium erscheint zumindest teilweise auf endogenes Calcitonin zurückführbar. Dafür sprechen die Befunde bei Diabetikern, wo unter Calciumgabe ein auf das doppelte erhöhter Calcitoninspiegel mit identischer Hemmung der Glucagonsekretion beobachtet wurde.

Eine grundsätzlich andere Erklärung für die inhibitorische Wirkung von Calcitonin auf die Glucagonsekretion bietet die Möglichkeit einer Freisetzung von Somatostatin, das sowohl die Insulin- als auch die Glucagonsekretion hemmt.
Zumindest am perfundierten Rattenmagen ließ sich unter Calcitonin ein Anstieg der gastralen Somatostatinfreisetzung nachweisen (20).
Sgambato und Mitarbeiter zeigten bei Diabetikern im Gegensatz zu den hier dargestellten Befunden bei Normalpersonen unter Arginin zusammen mit Calcitonin einen verlangsamten und geringeren Blutzuckeranstieg ohne signifikante Unterschiede der Glucagonsekretion. Diese Autoren interpretieren den verminderten Glucoseanstieg im Plasma unter Arginin zusammen mit Calcitonin als mögliche gesteigerte Glucoseutilisation, unabhängig von der pankreatischen Hormonproduktion (37).
Die gleichen Autoren fanden bei Normalpersonen unter Calcitonin eine Hemmung der argininstimulierten Insulinsekretion (38). Die Glucagonspiegel wurden in dieser Arbeit nicht dargestellt.
Petralito und Mitarbeiter zeigten eine Hemmung der glucosestimulierten Insulinsekretion (39).
In der vorliegenden Arbeit wurden im Insulintoleranztest bzw. Insulintoleranz-Calcitonin-Test zusätzlich Cortisol und das somatotrope Hormon gemessen, beides Hormone, die längerfristig den Blutzuckerspiegel anheben können.
Die Cortisolsekretion war unter Calcitoninzufuhr signifikant und anhaltend gesteigert, ein Befund, der auch von E. Keck und seinen Mitarbeitern unter Calciuminfusion erhoben und über einer vermehrte hypophysäre ACTH-Sekretion erklärt wurde (40).
Es ist sehr wahrscheinlich, daß Calcitonin unter anderem direkt auf die hypothalamisch-hypophysäre Achse wirkt (41).
Cantalamessa und Mitarbeiter konnten eine Hemmung der STH-Freisetzung durch zugeführtes Calcitonin beobachten (42).

Der Blutzuckerspiegel wurde im Insulintoleranztest genauso schnell gegenreguliert wie im Insulintoleranz-Calcitonin-Test, trotz Hemmung der Glucagonsekretion und STH-Sekretion, jedoch bei signifikant gesteigerter Cortisolsekretion. Es muß allerdings angenommen werden, daß die bei Insulinhypoglykämie stark ansteigenden, hier nicht gemessenen, Katecholamine eine entscheidende Rolle bei der zeitgerechten Glucoseregulierung gespielt haben.

In zwei neueren Arbeiten (43,44) wurde gezeigt, daß bei Normalpersonen nach intravenöser Gabe von Glucose zwar durch niedrig dosiertes akut gegebenes Calcitonin neben der gehemmten Insulinsekretion eine Hemmung des glucoseinduzierten Glucagonsuppression auftritt, die aber durch eine Deinhibierung des Glucagons bei geringem Insulinanstieg erklärt werden kann (43).

Andererseits führte eine Calcitonin-Langzeitbehandlung bei osteoporotischen Patienten nicht zu einer gestörten Glucosetoleranzkurve (44), so daß der viel diskutierte diabetogene Calcitonineffekt sehr unwahrscheinlich ist, zumindest bei absolutem Insulinmangel, was im Einklang mit von A.Starke und Mitarbeitern erhobenen Befunden steht (24).

V. Zusammenfassung

Zusammenfassend zeigen die hier dargestellten Untersuchungen eine Hemmung der Arginin- und Insulinhypoglykämie-stimulierten Glucagonsekretion durch Calcitonin bei Normalpersonen. Diese Befunde stehen im Einklang mit früher berichteten Wirkungen von Calcium mit endogener Calcitoninfreisetzung auf die stimulierte Glucagonsekretion und der hemmenden Wirkung von Calcium und Calcitonin auf die basal erhöhten Glucagonspiegel bei Typ I-Diabetikern in Abwesenheit von Insulin. Ob der Wirkungsmechanismus über eine direkte Interaktion von Calcitonin mit der Alpha-Zelle des Pankreas oder über eine sekundäre, durch Calcitonin verursachte, Änderung der intrazellulären Calciumverteilung verläuft, wurde ausführlich diskutiert. Sowohl die Senkung erhöhter Glucagonspiegel und die Verminderung des Glucoseanstiegs nach Argininbelastung beim Diabetiker, als auch die hier berichtete Hemmung der stimulierten Glucagonsekretion bei Normalpersonen durch Calcitonin lassen weitere Untersuchungen hinsichtlich der Frage einer möglichen günstigen Wirkung von Calcitonin auf den durch proteinreiche Mahlzeiten induzierten Glucagon- und Blutzuckeranstieg beim Diabetiker sinnvoll erscheinen. Ein oft diskutierter möglicher diabetogener Effekt von Calcitonin durch Hemmung der Insulinsekretion ist durch die in verschiedenen Versuchsanordnungen gefundene parallele Hemmung der Glucagonsekretion im Einklang mit der Literatur als sehr unwahrscheinlich anzusehen.

VI. Literaturverzeichnis

1. Unger R.H., Orci L. (1976):
Physiology and pathophysology of glucagon.
Physiol. Rev. 55: 728 - 826.

2. Unger R.H., Eisentraut A.,M., McCall M.S.,
Madison L.L. (1962):
Measurements of endogenous glucagon in plasma
and the influence of blood glucose concentra-
tion upon its secretion.
J. clin. Invest. 41: 682 - 689.

3. Marliss E.B., Aoki T.T., Unger R.H.,
Soeldner J.S., Cahill G.F.Jr. (1970):
Glucagon levels and metabolic effects in
prolonged-fasted man.
J. clin. Invest. 49: 2256 - 2270.

4. Böttger I., Faloona G.R., Knochel J.P.,
Unger R.H., (1972):
The effect of exercise on glucagon secretion.
J. clin. Endocr. 35: 117 - 125.

5. Bloom S.R., Daniel P.M., Johnson D.I.,
Ogawa O., Pratt O.E. (1973):
Release of glucagon induced by stress.
Quart. J. exp. Physiol. 58: 99 - 102.

6. Rocha D.M., Santeusanio F., Faloona G.R.,
Unger R.H. (1973):
Abnormal pancreatic alpha-cell function in
bacterial infections.
New Engl. J. Med. 288: 700 - 703.

7. Müller W.A., Faloona G.R.,
Unger R.H. (1973):
Hyperglucagonemia in diabetic ketoacidosis. Its prevalence and significance.
Amer. J. Med. 54: 52 - 57.

8. Iversen J. (1973):
Effect of acetylcholine on the secretion of glucagon and insulin from the isolated, perfused canine pancreas.
Diabetes 22: 381 - 387.

9. Leclercq-Meyer V., Brisson G.R.,
Malaisse W.J. (1971):
Effect of adrenaline and glucose on release of glucagon and insulin in vitro.
Nature (Lond.) New Biol. 231: 248 - 249.

10. Gerich J.E., Langlois M., Noacco L.,
Schneider V., Forsham P.H. (1974):
Adrenergic modulation of pancreatic secretion in man.
J. clin. Invest. 53: 1441 - 1446.

11. Vale W., Rivier C., Brown M. (1977):
Regulatory peptides of the hypothalamus.
Ann. Rev. Physiol. 39: 473 - 527.

12. Unger R.H., Ketterer H., Dupre J.,
Eisentraut A.M. (1976):
The effects of secretin, pancreozymin and gastrin on insulin and glucagon secretion in anesthizid dogs.
J. clin. Invest. 46: 630 - 645.

13. Jarrousse Cl., Rosselin G. (1975):
Interaction of amino acids and cyclic AMP on the release of insulin and glucagon by newborn rat pancreas.
Endocrinology 96: 168 - 177.

14. Wollheim C.B., Blondel B., Renold A.E., Sharp G.W.G. (1976):
Stimultary and inhibitory effects of cyclic-AMP on pancreatic glucagon release from monolayer cultures and the controlling role of calcium.
Diabetologia 12: 269 - 277.

15. Hirsch P.F., Voelkel E.F., Munson P.L. (1964):
Thyrocalcitonin: hypocalcemic hypophosphatemic principle of the thyroid gland.
Science 146: 412.

16. Marx S.J.,Woodard C.J.,Aurbach G.D. (1972):
Calcitonin receptors of kidney and bone.
Science 178: 999.

17. Haas H.G., Dambacher A.M. (1968):
Thyrocalcitonin effects in man.
Helv. Med. Acta 34: 327.

18. Hesch R.D., Hüfner M., Hasenhager B., Creutzfeldt W. (1971):
Inhibition of gastric secretion by calcitonin in man.
Horm. Metab. Res. 3: 140.

19. Becker H.D., Reeder D.D., Scurry M.T., Thompson J.T. (1974):
Inhibition of gastrin release and gastric secretion by calcitonin in patients with peptic ulcer.
Amer. J. Surg. 127: 71.

20. Chiba R., Taminato T., Kadowaki S., Goto Y., Mori K., Seino Y., Abe H.,, Chihara K., Matsukura S., Fujita T., Kondo T. (1980):
Effects of (ASN ^{1,7}) cel calcitonin on gastric somatostatin and gastrin release.
Gut 21: 94.

21. Schmidt H., Hesch R.D., Hüfner M., Paschen K., Creutzfeldt W. (1971):
Hemmung der exokrinen Pankreassekretion des Menschen durch Calcitonin.
Dtsch. med. Wschr. 96: 1773.

22. Hotz J., Goebell H., Ziegler R. (1977):
Calcitonin and exocrine panreatic secretion in man: inhibition of enzymes stimulated by CCK-pancreozymin, caerulein or calcium - no response to vagal stimulation.
Gut 18: 615.

23. Ziegler R., Bellwinkel S., Schmidtchen D., Minne H. (1972):
Effects of hypercalcemia, hypocalcemia and calcitonin on glucose stimulated insulin secretion in man.
Horm. Metab. Res. 4: 60.

24. Starke A., Keck E., Berger M., Zimmermann H. (1981): Effect of calcium and calcitonin on circulating levels of glucagon and glucose in diabetes mellitus. Diabetologia 20: 547 - 552.

25. Robertson R.P., Chen M. (1977): A role for prostaglandin E in defective insulin secretion and carbohydrate tolerance in diabetes mellitus. J. clin. Invest. 60: 747 - 753.

26. Borle A.B. (1975): Regulation of cellular calcium metabolism and calcium transport by calcitonin. J. Membr. Biol. 21: 125 - 146.

27. Rasmussen H. (1971): Ionic and hormonal control of calcium homeostasis. Am. J. Med. 50: 567 - 584.

28. Faloona G.R., Unger R.H. (1974): Glucagon In: Jaffe R.B., Behrmann H.R. (eds): Methods of hormone radio immunoassay. Academic Press, New York/London: 317 - 330.

29. Yalow R.S., Berson S.A. (1960): Immunoassay of endogenous plasma insulin in man. J. clin. Invest. 39: 1157 - 1173.

30. Kadish A.H., Little R.L.,
Sternberg J.C. (1968):
A new and rapid method for the determination
of glucose by measurement of the rate of
oxygen consumption.
Clin. Chem. 14: 116.

31. Kley H.K., Krüskemper H.L. (1971):
Bestimmung von 11-Hydroy- und 11-Desoxycorti-
coiden aus der gleichen Plasmaprobe als Basis
eines Metopirontests.
Klin. Chem. 9: 250.

32. Cerasi E., Della Dasa L., Luft R.,
Roovete A. (1966):
Determination of human growth hormone in
plasma by a double antibody radioimmunoassay.
Acta endocr. (Kdh) 53: 101.

33. Chase L.R., Aurbach G.D. (1976):
The effect of parathyroid hormone on the
concentration of adenosine-3', 5'-mono-
phosphate in skeletal tissue in vitro.
J. Bio. Chem. 245: 1520.

34. Valverde I., Vandermeers A.,
Anjaneyulu R., Malaisse W.J. (1979):
Calmodulin activation of adenylate cyclase
in pancreatic islets.
Science 206: 225 - 227.

35. Sharp G.W.G., Wiedenheller D.E., Kaelin D.,
Siegel E.G., Wollheim C.B. (1980):
Stimulation of adenylate cyclase by calcium
and calmodulin in rat islets of Langerhans.
Diabetes 29: 74 - 77.

36. Janjic D., Wollheim C.B., Siegel E.G., Krausz Y. (1981):
Sites of action of trifluoperazine in the inhibition of glucose stimulated insulin release.
Diabetes 30: 960 - 966.

37. Sgambato S., Passariello N., Giugliano D., Torella R. (1981):
Effect of calcitonin on plasma glucose, C-peptide, glucagon, growth hormone responses to arginine in insulin-dependent diabetic subjects.
Acta diabet. lat. 18: 235 - 241.

38. Sgambato S., Passariello N., Giugliano D., D'Onofrio F. (1979):
Effect of calcitonin on insulin response to arginin in man.
Diabète Metab. 5: 213 - 216.

39. Petralito A., Lunetta M., Liuzzo A., Fiore C.F., Heynen G. (1979):
Effects of salmon calcitonin on blood glucose and insulin levels under basal conditions and after intravenous glucose blood.
J. endocr. Invest. 2: 209 - 211.

40. Keck E., Zaremba A., Kley H.K., Solbach H.G., Krükemper H.L. (1980):
Beeinflußung des Argininfusions- und Insulin-Toleranz-Tests durch erhöhtes Serumcalcium.
Akt. endokrin. 1: 135 - 142.

41. Cooper C.W., Peng T.C., Obie J.F., Garner S.C. (1980): Calcitonin-like immunoreactivity in rat and human pituitary glands: Histochemical, in vitro and in vivo studies. Endocrinology 107: 98

42 Cantalamessa L., Catania A., Reschini E., Peracchi M.(1978): Inhibitory effect of calcitonin on growth hormone and insulin secretion in man. Metabolism 27: 987 - 992.

43. Giugliano D., Passariello N., Sgambato S., Torella R., D'Onofrio F. (1982): Calcitonin modulation of insulin and glucagon secretion in man. Am. J. Physiol. 242: 206 - 213.

44. Giugliano D., Passariello N., Sgambato S., Torella R., Ceriello A., D'Onofrio F., (1982): Glucose metabolism in patients receiving chronic calcitonin treatment. Diabète et Metabolisme 8: 213 - 216.

VII. Anhang

Tabelle 1

Effekt von Arginin auf die Insulin-, Glucose- und Glucagonspiegel.

Zeit min	Insulin µU/ml	Glucose mmol/l	Glukagon Pg/ml
0	3,3 ± 0,8	3,9 ± 0,1	113 ± 24
15	11,1 ± 3,7	4,4 ± 0,2	227 ± 27
30	21,6 ± 3,2	3,9 ± 0,2	318 ± 68
60	3,7 ± 0,9	3,0 ± 0,3	214 ± 79
90	4,0 ± 1,5	3,6 ± 0,3	124 ± 27
120	4,4 ± 1,1	3,9 ± 0,1	118 ± 24
150	3,9 ± 1,1	4,0 ± 0,2	145 ± 47

Tabelle 2

Effekt von Calcitonin auf die durch Arginin stimulierte Glucagon- und Insulinsekretion sowie den Blutglucosespiegel.

Zeit min	Insulin µU/ml	Glucose mmol/l	Glukagon pg/ml
-30	4,9 ± 2,7	3,9 ± 0,2	140 ± 40
0	1,7 ± 0,5	4,2 ± 0,2	116 ± 30
15	10,6 ± 2,9	5,1 ± 0,3	206 ± 25
30	16,5 ± 3,3	5,0 ± 0,3	223 ± 25
60	2,4 ± 0,8	4,3 ± 0,2	130 ± 33
90	3,9 ± 2,0	4,4 ± 0,2	120 ± 31
120	4,1 ± 1,1	4,4 ± 0,2	108 ± 31
150	2,1 ± 0,7	4,6 ± 0,2	126 ± 34

Tabelle 3

Effekt einer durch Insulin induzierten Hypoglykämie auf den Glucose-, Glukagon-, STH- und Cortisolspiegel.

Zeit min	Glucose mmol/l	Glukagon pg/ml	STH ng/ml	Cortisol µg/dl
0	4,1 ± 0,2	76 ± 9	6,5 ± 3,8	11,7 ± 1,8
20	2,2 ± 0,4	84 ± 6	-	10,6 ± 1,6
30	1,5 ± 0,2	112 ± 9	3,6 ± 1,3	11,2 ± 1,2
45	2,3 ± 0,2	138 ± 20	15,5 ± 2,6	14,6 ± 1,2
60	2,7 ± 0,2	102 ± 10	22,6 ± 3,1	16,4 ± 1,6
90	3,2 ± 0,2	90 ± 7	16,6 ± 3,6	13,3 ± 0,9
120	3,8 ± 0,2	83 ± 7	8,9 ± 2,6	12,9 ± 1,4

Tabelle 4

Effekt von Calcitonin auf den Glucose-, Glukagon-, STH- und Cortisolspiegel bei Insulin-induzierter-Hypoglykämie.

Zeit min	Glucose mmol/l	Glucagon pg/ml	STH ng/ml	Cortisol µg/dl
-30	3,9 ± 0,2	83 ± 8	-	14,1 ± 1,2
0	4,3 ± 0,1	73 ± 4	3,3 ± 1,1	13,5 ± 1,4
20	2,1 ± 0,4	75 ± 7	-	9,9 ± 0,9
30	1,7 ± 0,5	92 ± 11	1,7 ± 0,2	11,4 ± 1,3
45	2,7 ± 0,3	96 ± 13	9,3 ± 2,7	18,6 ± 1,8
60	3,5 ± 0,3	82 ± 8	12,4 ± 2,9	21,2 ± 1,5
90	3,2 ± 0,3	73 ± 10	4,5 ± 0,8	16,9 ± 2,0
120	3,8 ± 0,2	70 ± 8	2,1 ± 0,2	12,5 ± 1,5
180	4,4 ± 0,2	69 ± 6	1,7 ± 0,7	14,8 ± 3,2
240	4,3 ± 0,2	75 ± 6	3,0 ± 1,0	19,2 ± 2,8
300	4,4 ± 0,2	80 ± 7	2,7 ± 0,9	18,1 ± 3,3

Danken möchte ich insbesondere Herrn Dr. Starke für die Überlassung des Themas sowie die hilfreiche Unterstützung und Betreuung, Herrn Professor Dr. Berger für die Erstellung des Referats und Herrn Professor Dr. Dr. Keck für die Erstellung des Korreferats.

L E B E N S L A U F

Am 05. Mai 1956 kam ich, Gabriele Reinartz, als Tochter des Kaufmanns Josef Reinartz und seiner Frau Hetty Reinartz, geborene Rath, in Viersen 12 zur Welt.

Von 1963 bis 1967 besuchte ich die Grundschule in Viersen 12. 1967 wechselte ich dann zum Gymnasium, Liebfrauenschule Mülhausen, in Grefrath.
Dort legte ich 1976 das Abitur ab.

1976 begann ich das Studium der Medizin an der Universität Düsseldorf.
Im August 1978 habe ich das Physikum, im darauffolgenden Jahr das I. Staatsexamen, im März 1982 das II. Staatsexamen und im Juni 1983 den III. Abschnitt der Ärztlichen Prüfung mit Erfolg abgelegt.

M. u. O. Lewandowsky · Am Kleianskreuz 41 · 4000 Düsseldorf 31 · Telefon (0211) 40 70 11